·论著·

高血压与帕金森病的共享基因位点识别研究

周文超[1,2]，梁佳琪[1,2]，姚尚满[3]，薛朝[1,2]，刘龙[1,2*]，郭相杰[1,4,5*]

1.030001 山西省太原市，山西医科大学医学科学院
2.030001 山西省太原市，山西医科大学公共卫生学院
3.030001 山西省太原市，山西医科大学健康人文研究中心
4.030001 山西省太原市，山西医科大学转化医学中心
5.030600 山西省晋中市，山西医科大学法医学院
*通信作者：刘龙，实验师；E-mail：biostat-ll@sxmu.edu.cn
郭相杰，教授/博士生导师；E-mail：13994207779@163.com

【摘要】 **背景** 高血压与帕金森病在观察性研究中已经表现出共病现象，但其共同遗传基础和因果关系尚未明确。**目的** 本研究利用大规模全基因组关联研究（GWAS）的汇总数据，探讨了高血压与帕金森病的共同遗传病因及因果关系。**方法** 提取 Finngen 项目 R5 版本中 GWAS 汇总统计数据（2 162 例帕金森病患者和 216 630 例对照）和英国生物银行的汇总统计数据（包含 129 909 例高血压患者和 354 689 例对照），通过连锁不平衡得分回归（LDSC）和局部遗传力估计（ρ-HESS）评估整体和局部的遗传相关性。采用跨性状 meta 分析揭示高血压与帕金森病共享的多效性基因组单核苷酸多态性（SNPs），并通过双向孟德尔随机化（MR）分析推断潜在的因果关系。**结果** 遗传相关性分析显示，高血压与帕金森病之间未观察到整体相关性（r_g=0.067，P=0.527）。局部分析识别出 3 个边缘显著区域（P<0.05），但在 Bonferroni 校正后无统计学意义（P>0.05/1 703）。跨性状 meta 分析确认了 37 个与高血压和帕金森病相关的 SNPs。双向 MR 分析结果表明，高血压对帕金森病具有因果效应（β=0.655，P=0.019），而帕金森病对高血压无反向因果效应（β=0.002，SE=0.001，P=0.179）。敏感性分析进一步验证了结果的稳健性。**结论** 本研究发现高血压是帕金森病的危险因素，并提供了两者之间共同遗传基础和因果关系的证据，强调了二者在疾病预防和治疗策略中的重要意义。

【关键词】 高血压；帕金森病；遗传相关性；跨性状 meta 分析；孟德尔随机化
【中图分类号】 R 742.5 R 544.1 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0583

Identification of Shared Loci Between Hypertension and Parkinson's Disease

ZHOU Wenchao[1,2]，*LIANG Jiaqi*[1,2]，*YAO Shangman*[3]，*XUE Zhao*[1,2]，*LIU Long*[1,2*]，*GUO Xiangjie*[1,4,5*]
1.Academy of Medical Sciences，Shanxi Medical University，Taiyuan 030001，China
2.School of Public Health，Shanxi Medical University，Taiyuan 030001，China
3.Health Humanities Research Center，Shanxi Medical University，Taiyuan 030001，China
4.Translational Medicine Research Center，Shanxi Medical University，Taiyuan 030001，China
5.School of Forensic Medicine，Shanxi Medical University，Jinzhong 030600，China
**Corresponding authors：LIU Long，Experimenter；E-mail：biostat-ll@sxmu.edu.cn*
GUO Xiangjie，Professor/Doctoral supervisor；E-mail：13994207779@163.com

【Abstract】 **Background** Hypertension（HT）and Parkinson's disease（PD）have shown comorbidity in observational studies，but their shared genetic basis and causal relationships remain unclear. **Objective** This study utilized large-scale genome-wide association studies（GWAS）summary data to investigate the shared genetic etiology and causal relationships between HT and PD. **Methods** We extracted GWAS summary data from the R5 release of the FinnGen consortium

基金项目：国家自然科学基金资助项目（82271925）；山西省基础研究计划资助项目（20210302123314）；山西省研究生教育创新计划资助项目（2024SJ219）

引用本文：周文超，梁佳琪，姚尚满，等. 高血压与帕金森病的共享基因位点识别研究［J］. 中国全科医学，2025. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0583.［Epub ahead of print］［www.chinagp.net］

ZHOU W C，LIANG J Q，YAO S M，et al. Identification of shared loci between hypertension and Parkinson's disease［J］. Chinese General Practice，2025.［Epub ahead of print］

(2 162 Parkinson's disease patients and 216 630 controls) and the summary data from the UK Biobank (including 129 909 hypertension patients and 354 689 controls), and assessed both overall and local genetic correlations using linkage disequilibrium score regression (LDSC) and local genetic heritability estimation (ρ-HESS). Cross-trait meta-analysis identified pleiotropic single nucleotide polymorphisms (SNPs) shared between HT and PD, and bidirectional Mendelian Randomization (MR) analysis was performed to infer potential causal relationships. **Results** Genetic correlation analysis revealed no significant overall correlation between HT and PD (r_g=0.067, P=0.527). Local analysis identified three marginally significant regions (P<0.05), but none reached statistical significance after Bonferroni correction (P>0.05/1 703). Cross-trait meta-analysis confirmed 37 significant SNPs associated with both HT and PD. Bidirectional MR analysis demonstrated a significant causal effect of HT on PD (β=0.655, P=0.019), while the reverse causal effect of PD on HT was not significant. Sensitivity analyses further validated the robustness of the results. **Conclusion** This study finds HT as a risk factor for PD and provides evidence of a common genetic basis and causal relationship between the two, highlighting their importance in disease prevention and treatment strategies.

【Key words】 Hypertension; Parkinson disease; Genetic correlation; Cross-trait meta-analysis; Mendelian Randomization

帕金森病（Parkinson's disease，PD）是一种常见的神经退行性疾病，主要表现为震颤、僵硬、运动迟缓和姿势不稳等运动症状[1]。此外，PD 还伴随多种非运动症状及共病，如影响心血管、泌尿和消化系统的自主神经功能障碍[2]。PD 的患病率随着年龄增长而增加，60 岁以上人群的患病率为 1.0%，80 岁以上人群为 3.0%[1]。

PD 的病理生理机制极为复杂，涉及遗传和环境因素的相互作用。3%~5% 的 PD 患者为单基因遗传[3]，其余病例则是多基因因素与环境因素共同作用的结果。最新的全基因组关联研究（genome-wide association studies，GWAS）meta 分析识别出 78 个基因组区域中的 90 个独立的显著风险信号[4]。观察性研究发现 PD 与高血压之间存在共病[5]。高血压是全球常见的慢性病之一，也是心血管疾病的主要风险因素，预计到 2025 年将影响全球 1/3 的人口[6]。高血压的病因同样涉及遗传、环境及病理生理因素的复杂交互作用，且与 PD 风险的关联一直存在争议[7]。研究高血压与 PD 之间的共病或潜在因果关系的重要性在于可以识别共享的遗传因素和病理生理途径，这些因素和途径可能为治疗干预提供新目标。

传统的流行病学研究常受到混杂因素和反向因果关系的影响，难以揭示真实的关联。孟德尔随机化（Mendelian randomization，MR）作为一种新兴方法，通过利用遗传变异作为工具变量（instrumental variables，IVs），能够有效克服这些局限[8]。MR 利用受孕时等位基因的随机分配，减轻混杂因素的影响，从而更准确地评估高血压与 PD 之间的因果关系。为评估 PD 与高血压之间的共同遗传病因及因果关系，本研究首先研究了两者之间的整体和局部遗传相关性，然后通过跨性状 meta 分析（cross-trait meta-analysis）识别共享的遗传变异，最后进行了双向 MR 研究，以探索两种疾病之间的因果关系。

1 资料与方法

本研究的设计概述如图 1 所示，进行了全面的遗传分析，以量化整体和局部遗传相关性，探讨共享的遗传病因，并研究高血压与 PD 之间的因果关系。

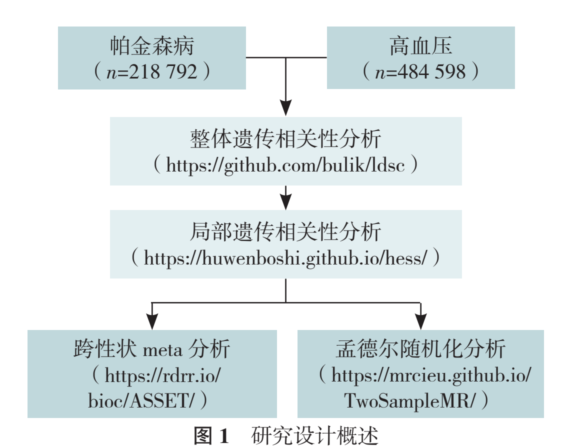


图 1 研究设计概述

Figure 1 The overview of the study design

1.1 数据资料

在本研究中，PD 的 GWAS 汇总统计数据来源于 Finngen 项目 R5 版本（https://Finngen.gitbook.io/documentation/），包括 2 162 例 PD 患者和 216 630 例对照。Finngen 项目由多个芬兰生物样本库、研究机构、大学及国际制药公司等合作开展，数据资源丰富[9]。高血压的汇总统计数据来自 HANDAN 等[10]研究，该数据来自于英国生物银行（UK Biobank，UKB），包含 129 909 例高血压患者和 354 689 例对照，相关数据可在 GWAS catalog 中获得（https://www.ebi.ac.uk/）。详细的数据集信息见表 1。

本研究使用的 GWAS 数据集全部来自欧洲血统人

群，这一设计有效减少了样本重叠及其带来的偏差。本研究仅纳入了次要等位基因频率 >1% 的单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphisms，SNPs）。由于数据均为公开的 GWAS 汇总统计结果，因此无需要额外的伦理审查。

表 1 GWAS 数据集信息摘要

Table 1 Summary of GWAS data sets analyzed.

疾病	病例数	对照数	祖先	样本总数
帕金森病	2 162	216 630	欧洲	218 792
高血压	129 909	354 689	欧洲	484 598

1.2 统计分析

1.2.1 整体遗传相关性分析：采用连锁不平衡得分回归（linkage disequilibrium score regression，LDSC）方法，分析 PD 与高血压之间的全基因组遗传相关性。LDSC 能够量化 2 种性状之间共享的遗传效应，并且不受环境混杂因素的影响[11-12]。该方法尤其适用于复杂疾病或性状的遗传相关性分析。本研究使用了基于千人基因组计划（1000 Genomes Project）的预计算连锁不平衡（linkage disequilibrium，LD）得分作为参考面板，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。遗传相关性的估计范围介于 –1~1，其中 –1 表示完全负相关，1 表示完全正相关。

1.2.2 局部遗传相关性分析：为进一步探讨 PD 与高血压之间的局部遗传相关性，本研究采用汇总统计的遗传力估计方法（heritability estimation from summary statistics，ρ-HESS）。尽管两者的整体遗传相关性可能不显著，某些基因组区域仍可能对这两种疾病产生特定影响。ρ-HESS 算法将基因组划分为约 1703 个独立的连锁不平衡区域，从而可以精确量化每个区域的遗传相关性[13-14]。本研究报告了每个区域的 P 值，并使用 Bonferroni 校正来控制多重比较的影响。

1.2.3 跨性状 meta 分析：为了检测高血压与 PD 之间可能共享的多效性 SNP，本研究采用基于子集的关联分析（association analysis based on subsets，ASSET）进行跨性状 meta 分析。该算法能够检测多个性状间的关联信号，适用于研究单个变异的双向效应和子集特异性[15]。使用 R 软件包 ASSET 2.4.0 中的固定效应模型，进行双向搜索，识别与两种疾病相关的多效性 SNPs。仅保留在两个性状中 $P<1\times10^{-3}$ 的 SNP 作为分析输入。当 ASSET 的整体 $P<5\times10^{-8}$，且正负关联子集的 $P<0.05$ 时，SNPs 被视为具有统计学差异。独立的索引位点使用 Plink 1.9 中的 clump 函数确定，窗口大小设为 500 kb，索引 SNPs 的 P 值阈值为 5×10^{-8}，聚类 r2 阈值为 0.4。

1.2.4 双向 MR 分析：本研究遵循 STROBE-MR 指南[16-17]，采用双向 MR 方法探索高血压与 PD 之间的因果关系。MR 方法依赖于孟德尔遗传定律，以 SNP 为工具变量来推断暴露与结果之间的因果关系[8]。为了确保工具变量的有效性，MR 分析需满足以下 3 个假设：（1）遗传变异与暴露显著相关；（2）遗传变异与混杂因素无关；（3）遗传变异仅通过暴露对结果产生影响[18]。参考既往研究[19-20]，本研究选择高血压的 SNPs 时采用全基因组显著性阈值 $P<5\times10^{-8}$，并使用 500 kb 的聚类距离对 LD>0.01 的 SNPs 进行修剪。在 PD 方面，本研究使用 $P<1\times10^{-5}$ 的显著性阈值，并在 10 000 kb 的范围内对 LD>0.001 的 SNPs 进行修剪，以确保所选择的 SNP 强相关且数量充足。初步分析时采用传统的固定效应 IVW 方法评估暴露对结果的因果效应，并使用 R 语言 4.3.0 版本的 TwoSampleMR 包进行 MR 分析。为确保结果的稳健性进行敏感性分析，包括加权中位数估计法和 MR-Egger 回归。此外，本研究采用异质性检验来评估工具变量之间的异质性[21]，并通过 MR-Egger 截距检测多效性偏倚。最后，采用留一法检验，评估是否有单个 SNP 驱动了整体因果效应。

2 结果

2.1 整体和局部遗传相关性分析

LDSC 结果显示，高血压与 PD 之间无整体遗传相关性（rg=0.067，$P=0.527$）。但当基因组划分为 1 703 个区域后，识别出 3 个具有潜在意义的基因组区域（$P<0.05$），这些区域内包含多个与神经发育和功能相关的基因，例如 CPEB2、TAAR1 和 STIP1。然而，经过 Bonferroni 校正后，这些结果无统计学意义（$P>0.05/1\ 703$）。局部遗传相关性的结果展示在表 2 中。

表 2 高血压与帕金森病之间的局部遗传相关性

Table 2 Local genetic correlation between hypertension and Parkinson's disease with suggestive significance.

染色体	起始	终止	SNPs 数量	R^2	P 值	包含基因
4	14272001	15147446	1 689	-1.83×10^{-4}	0.035	CPEB2
6	132765669	134244243	2 448	-2.00×10^{-4}	0.040	TAAR1
11	63804569	65898631	2 172	2.26×10^{-4}	0.023	STIP1

注：起始为基因座的起始位置；终止为基因座的终止位置；R^2 为局部遗传协方差估计。

2.2 跨性状 Meta 分析

跨性状 Meta 分析结果显示，有 37 个与高血压和 PD 相关的 SNPs（表 3），大多数位于 6、8 和 12 号染色体上。进一步的连锁不平衡聚类分析确定了 4 个独立的显著 SNPs（rs2681492、rs6915322、rs1234567 和 rs8901234），其中 2 个位于基因区域。最显著的 SNP 为 rs2681492，位于 12q21.33（$P_{meta=}3.32\times10^{-41}$），该位置位于 ATP2B1 基因内。

2.3 双向 MR 分析

表 3 与高血压和 PD 相关的显著基因的交叉性状荟萃分析结果

Table 3 Results of cross-trait meta-analysis of significant genes associated with hypertension and Parkinson's disease.

SNPs	染色体	位置	A1	A2	P_1 值	P_2 值	P_{meta} 值	基因
rs4712653	6	22125964	T	C	3.36×10^{-4}	4.91×10^{-10}	8.72×10^{-10}	CASC15
rs4712656	6	22136262	G	C	3.64×10^{-4}	1.41×10^{-11}	2.62×10^{-11}	CASC15
rs6911827	6	22130601	C	T	4.40×10^{-4}	2.56×10^{-11}	4.68×10^{-11}	CASC15
rs6915322	6	22136160	C	T	3.49×10^{-4}	9.38×10^{-12}	1.76×10^{-11}	CASC15
rs7768871	6	22109189	C	T	3.33×10^{-4}	9.72×10^{-11}	1.77×10^{-10}	CASC15
rs9368402	6	22125157	C	T	2.10×10^{-4}	5.93×10^{-11}	1.11×10^{-11}	CASC15
rs10957776	8	76754263	A	C	4.25×10^{-9}	9.51×10^{-4}	6.99×10^{-9}	None
rs2920919	8	76712697	A	G	8.15×10^{-4}	3.02×10^{-9}	5.03×10^{-9}	None
rs2920920	8	76711428	G	A	8.15×10^{-4}	2.71×10^{-9}	4.53×10^{-9}	None
rs2920921	8	76708796	A	G	8.15×10^{-4}	2.79×10^{-9}	4.65×10^{-9}	None
rs2920930	8	76733973	T	G	9.42×10^{-4}	4.77×10^{-9}	7.85×10^{-9}	None
rs2920932	8	76739943	T	A	9.51×10^{-4}	6.17×10^{-9}	1.01×10^{-8}	None
rs2977321	8	76721610	C	T	9.15×10^{-4}	4.77×10^{-9}	7.87×10^{-9}	None
rs2977324	8	76716737	T	G	8.47×10^{-4}	2.34×10^{-9}	3.90×10^{-9}	None
rs2977345	8	76725867	T	C	8.98×10^{-4}	4.91×10^{-9}	8.09×10^{-9}	None
rs7000794	8	76745880	A	G	5.20×10^{-9}	9.60×10^{-4}	8.53×10^{-9}	None
rs72663572	8	76761846	G	A	4.82×10^{-9}	9.42×10^{-4}	7.92×10^{-9}	None
rs11105337	12	89993507	A	T	8.50×10^{-40}	3.38×10^{-4}	2.01×10^{-39}	ATP2B1
rs11105352	12	90026462	G	A	2.37×10^{-41}	6.61×10^{-41}	5.45×10^{-41}	ATP2B1
rs11105353	12	90026463	C	A	2.37×10^{-41}	6.61×10^{-41}	5.45×10^{-41}	ATP2B1
rs11105354	12	90026523	A	G	6.74×10^{-41}	6.22×10^{-4}	1.54×10^{-40}	ATP2B1
rs11105364	12	90069276	T	G	1.21×10^{-40}	6.16×10^{-4}	2.75×10^{-40}	ATP2B1
rs11105368	12	90074441	G	C	1.25×10^{-40}	6.16×10^{-4}	2.84×10^{-40}	ATP2B1
rs11105375	12	90088580	T	A	7.46×10^{-39}	6.09×10^{-4}	1.67×10^{-38}	ATP2B1
rs11105378	12	90090741	C	T	5.97×10^{-39}	6.13×10^{-4}	1.34×10^{-38}	ATP2B1
rs111478946	12	90058842	G	A	1.27×10^{-40}	6.40×10^{-4}	2.88×10^{-40}	ATP2B1
rs117742247	12	89991313	C	T	1.31×10^{-36}	5.27×10^{-4}	2.92×10^{-36}	ATP2B1
rs12579302	12	90050503	A	G	1.11×10^{-40}	6.57×10^{-4}	2.52×10^{-40}	ATP2B1
rs17249754	12	90060586	G	A	5.86×10^{-41}	6.20×10^{-4}	1.33×10^{-40}	ATP2B1
rs2681472	12	90008959	A	G	4.53×10^{-41}	6.31×10^{-4}	1.03×10^{-40}	ATP2B1
rs2681492	12	90013089	T	C	1.44×10^{-41}	5.34×10^{-4}	3.32×10^{-41}	ATP2B1
rs4842675	12	90075243	C	T	1.32×10^{-40}	6.16×10^{-4}	3.00×10^{-40}	ATP2B1
rs57481061	12	90019178	C	G	1.16×10^{-37}	5.09×10^{-4}	2.59×10^{-37}	ATP2B1
rs6538195	12	90062376	G	A	4.63×10^{-41}	6.16×10^{-4}	1.05×10^{-40}	ATP2B1
rs73437338	12	90054619	T	C	2.88×10^{-38}	6.18×10^{-4}	6.36×10^{-38}	ATP2B1
rs73437358	12	90072076	G	A	5.39×10^{-41}	6.16×10^{-4}	1.23×10^{-40}	ATP2B1
rs12579052	12	90132147	G	A	1.50×10^{-17}	9.39×10^{-4}	2.68×10^{-17}	LOC107984543

注：A1 为效应等位基因；A2 为非效应等位基因；P_1 为高血压与 SNP 的 P 值；P_2 为 PD 与 SNP 的 P 值；P_{meta} 为交叉性状荟萃分析的 P 值。

在双向 MR 分析中，首先筛选出达到全基因组显著性或提示显著性水平的 SNPs，并基于其连锁不平衡进行进一步修剪。最终，使用了 388 个 SNPs 作为工具变量来探讨高血压对 PD 的因果影响，使用 16 个 SNPs 评估反向因果关系，具体结果见表 4，相应的森林图见图 2。

IVW 分析显示，高血压对 PD 具有因果效应（β=0.655，SE=0.278，P=0.019），这一结果在方向上与 MR-Egger 回归和加权中位数估计法一致。留一法分析表明，该结果不受单一 SNPs 的显著影响（图 3）。相反，PD 对高血压无因果效应（β=0.002，SE=0.001，P=0.179），且 MR-Egger 和加权中位数估计法的敏感性分析结果与主要分析一致（表 4）。此外，异质性检验显示，工具变量间没有显著异质性（表 5），而 MR-Egger 截距分析表明不存在因多效性引起的偏倚（表 6）。

3 讨论

表 4 高血压与帕金森病因果关系的双向孟德尔随机化分析

Table 4 Bidirectional Mendelian randomization analysis of the causal relationship between hypertension and Parkinson′s disease.

方向	方法	SNPs 数量	*OR*（95%*CI*）	*β*	*SE*	*P* 值
高血压→帕金森病	Inverse variance weighted	388	1.924（1.116~3.318）	0.655	0.278	0.019
	MR-Egger		1.895（0.440~8.149）	0.639	0.744	0.391
	Weighted median		1.230（0.517~2.929）	0.207	0.443	0.640
帕金森病→高血压	Inverse variance weighted	16	1.002（0.999~1.004）	0.002	0.001	0.179
	MR-Egger		1.003（0.997~1.009）	0.003	0.003	0.381
	Weighted median		1.001（0.997~1.005）	0.001	0.002	0.591

注：Inverse variance weighted 为逆方差加权法；MR-Egger 为 MR-Egger 回归法；Weighted median 为加权中位数法。

表 5 双向孟德尔随机化分析的异质性检验

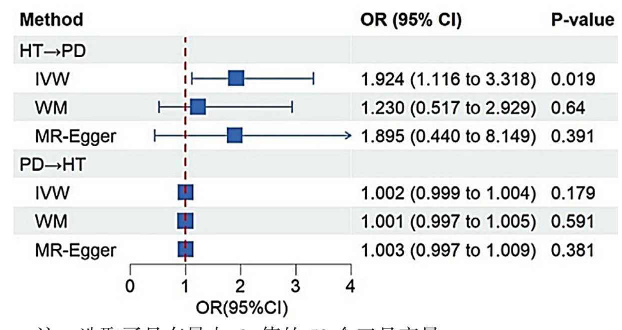
Table 5 Heterogeneity tests for bidirectional Mendelian Randomization analysis

方向	*Q*	*df*	*P* 值
高血压→帕金森病	412	388	0.194
帕金森病→高血压	13.1	15	0.598

表 6 双向孟德尔随机化分析的水平多效性检验

Table 6 Tests for directional horizontal pleiotropy in bidirectional Mendelian Randomization analysis

方向	Egger_intercept	*SE*	*P* 值
高血压→帕金森病	1.29×10^{-4}	5.77×10^{-3}	9.82×10^{-1}
帕金森病→高血压	-2.81×10^{-4}	7.50×10^{-4}	7.14×10^{-1}



注：选取了具有最大 β 值的 50 个工具变量。

图 2 双向孟德尔随机化分析结果森林图

Figure 2 Forest plot of results from the bidirectional Mendelian Randomization analysis

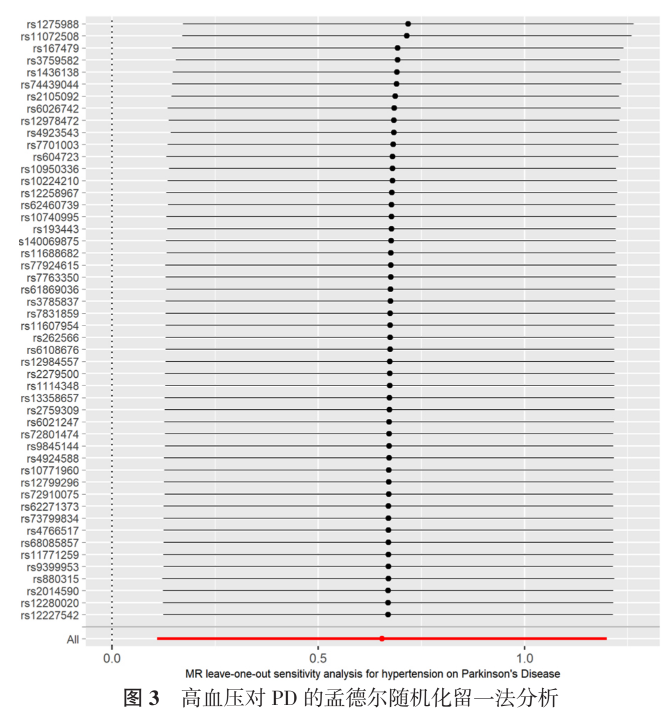


图 3 高血压对 PD 的孟德尔随机化留一法分析

Figure 3 Leave-one-out sensitivity analysis for the bidirectional Mendelian Randomization analysis

本研究基于大规模遗传数据，结合严谨的统计方法和多种分析手段，深入探讨高血压与 PD 之间的遗传联系。通过 LDSC 和 ρ-HESS 方法，本研究全面分析了整体和局部遗传相关性，进一步通过跨性状 Meta 分析，识别出两者之间共享的遗传变异，揭示了高血压与 PD 的遗传联系。此外，双向 MR 分析为潜在的因果路径提供了更清晰的线索，深化了对这两种疾病之间病因关系的理解。

尽管本研究假设高血压与 PD 之间可能存在遗传相关性，但 LDSC 分析并未发现两者在整体上具有显著的遗传相关性。相反，局部遗传相关性分析提示了 3 个与神经发育和功能相关的重要区域（$P<0.05$）。虽然这些结果在 Bonferroni 校正后未达到显著性，但为后续研究提供了重要线索。这些区域包含的基因如 CPEB2、TAAR1、STIP1 和 PRDX5，均与神经信号传递、细胞应激反应和神经保护等功能相关，提示其可能在 PD 发病机制中发挥作用。

跨性状 Meta 分析识别了 37 个与高血压和 PD 相关的重要 SNPs，其中 2 个为独立主导 SNPs。特别是 ATP2B1 基因内的 rs2681492 位点显示出显著的关联，ATP2B1 基因编码细胞膜钙泵 1，这一蛋白在维持细胞内钙离子（Ca^{2+}）平衡方面至关重要[22]。研究表明，ATP2B1 基因的突变或功能异常与高血压的发病机制密切相关，因为它们通过改变细胞内钙离子浓度影响血管的紧张度和弹性，从而影响血压[23]。此外，钙离子对于神经功能也很重要，参与神经信号传递和神经元生存[24]，这可能解释高血压与 PD 共享的遗传风险。

双向 MR 分析结果显示，高血压对 PD 有显著的因

果效应，支持了高血压可能促进 PD 发展的假设。这与现有研究结果一致，表明血管健康在神经退行性疾病中具有重要作用[25]。PD 对高血压的因果效应未达显著性，提示这种关系可能是单向的。

尽管 PD 的病因复杂，本研究为基于血管健康的干预策略提供了理论依据。有效管理和预防高血压或许能够降低 PD 的风险，未来的临床研究可以进一步验证这一假设。此外，本研究也有一定局限性。首先，未充分考虑环境因素及其与遗传变异的交互作用；其次，MR 分析工具变量的选择存在局限性，横向多效性无法完全排除；最后，研究样本主要来自欧洲人群，结果的适用性需要在不同人群中进一步验证。

4 小结

本研究揭示了高血压与 PD 之间复杂的遗传联系，识别的共享遗传位点为两者的共病机制提供了新的思路。因果推断结果提示，控制高血压可能有助于预防 PD 的发生。未来研究应进一步探索高血压与 PD 之间的生物通路，为临床干预提供依据。

作者贡献：周文超、郭相杰提出研究思路；刘龙设计研究方案；梁佳琪、薛朝负责数据收集、采集、清洗；周文超负责统计学分析、绘制图表；姚尚满负责图表的优化；周文超负责论文起草；周文超、郭相杰负责最终版本修订，对论文负责。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] BALESTRINO R，SCHAPIRA A H V. Parkinson disease［J］. Eur J Neurol，2020，27（1）：27-42. DOI：10.1111/ene.14108.

[2] MCLEAN G，HINDLE J V，GUTHRIE B，et al. Co-morbidity and polypharmacy in Parkinson's disease：insights from a large Scottish primary care database［J］. BMC Neurol，2017，17（1）：126. DOI：10.1186/s12883-017-0904-4.

[3] BLOEM B R，OKUN M S，KLEIN C. Parkinson's disease［J］. Lancet，2021，397（10291）：2284-2303. DOI：10.1016/s0140-6736(21)00218-x.

[4] NALLS M A，BLAUWENDRAAT C，VALLERGA C L，et al. Identification of novel risk loci，causal insights，and heritable risk for Parkinson's disease：a meta-analysis of genome-wide association studies［J］. Lancet Neurol，2019，18（12）：1091-1102. DOI：10.1016/S1474-44229(19)30320-5.

[5] QIU C X，HU G，KIVIPELTO M，et al. Association of blood pressure and hypertension with the risk of Parkinson disease：the National FINRISK Study［J］. Hypertension，2011，57（6）：1094-1100. DOI：10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.171249.

[6] OLIVEROS E，PATEL H，KYUNG S，et al. Hypertension in older adults：assessment，management，and challenges［J］. Clin Cardiol，2020，43（2）：99-107. DOI：10.1002/clc.23303.

[7] WIRDEFELDT K，ADAMI H O，COLE P，et al. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease：a review of the evidence［J］. Eur J Epidemiol，2011，26（Suppl 1）：S1-58. DOI：10.1007/s10654-011-9581-6.

[8] HOLMES M V，ALA-KORPELA M，SMITH G D. Mendelian randomization in cardiometabolic disease：challenges in evaluating causality［J］. Nat Rev Cardiol，2017，14（10）：577-590. DOI：10.1038/nrcardio.2017.78.

[9] KURKI M I，KARJALAINEN J，PALTA P，et al. FinnGen provides genetic insights from a well-phenotyped isolated population［J］. Nature，2023，613（7944）：508-518. DOI：10.1038/s41586-022-05473-8.

[10] DÖNERTAŞ H M，FABIAN D K，VALENZUELA M F，et al. Common genetic associations between age-related diseases［J］. Nat Aging，2021，1（4）：400-412. DOI：10.1038/s43587-021-00051-5.

[11] BULIK-SULLIVAN B，FINUCANE H K，ANTTILA V，et al. An atlas of genetic correlations across human diseases and traits［J］. Nat Genet，2015，47（11）：1236-1241. DOI：10.1038/ng.3406.

[12] BULIK-SULLIVAN B K，LOH P R，FINUCANE H K，et al. LD Score regression distinguishes confounding from polygenicity in genome-wide association studies［J］. Nat Genet，2015，47（3）：291-295. DOI：10.1038/ng.3211.

[13] SHI H，KICHAEV G，PASANIUC B. Contrasting the genetic architecture of 30 complex traits from summary association data［J］. Am J Hum Genet，2016，99（1）：139-153. DOI：10.1016/j.ajhg.2016.05.013.

[14] SHI H，MANCUSO N，SPENDLOVE S，et al. Local genetic correlation gives insights into the shared genetic architecture of complex traits［J］. Am J Hum Genet，2017，101（5）：737-751. DOI：10.1016/j.ajhg.2017.09.022.

[15] BHATTACHARJEE S，RAJARAMAN P，JACOBS K B，et al. A subset-based approach improves power and interpretation for the combined analysis of genetic association studies of heterogeneous traits［J］. Am J Hum Genet，2012，90（5）：821-835. DOI：10.1016/j.ajhg.2012.03.015.

[16] SKRIVANKOVA V W，RICHMOND R C，WOOLF B A R，et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using mendelian randomization：the STROBE-MR statement［J］. JAMA，2021，326（16）：1614-1621. DOI：10.1001/jama.2021.18236.

[17] SKRIVANKOVA V W，RICHMOND R C，WOOLF B A R，et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using mendelian randomisation（STROBE-MR）：explanation and elaboration［J］. BMJ，2021，375：n2233. DOI：10.1136/bmj.n2233.

[18] VANDERWEELE T J，TCHETGEN TCHETGEN E J，CORNELIS M，et al. Methodological challenges in mendelian randomization［J］. Epidemiology，2014，25（3）：427-435. DOI：10.1097/EDE.0000000000000081.

[19] XU Q，NI J J，HAN B X，et al. Causal relationship between gut microbiota and autoimmune diseases：a two-sample mendelian randomization study［J］. Front Immunol，2022，12：746998.

DOI：10.3389/fimmu.2021.746998.

［20］LI P S，WANG H Y，GUO L，et al. Association between gut microbiota and preeclampsia-eclampsia：a two-sample mendelian randomization study［J］. BMC Med，2022，20（1）：443. DOI：10.1186/s12916-022-02657-x.

［21］LIN G H，CHAN H L，WANG H L. The significance of keratinized mucosa on implant health：a systematic review［J］. J Periodontol，2013，84（12）：1755-1767. DOI：10.1902/jop.2013.120688.

［22］HIRAWA N，FUJIWARA A，UMEMURA S. ATP2B1 and blood pressure：from associations to pathophysiology［J］. Curr Opin Nephrol Hypertens，2013，22（2）：177-184. DOI：10.1097/MNH.0b013e32835da4ca.

［23］SOMBIÉ H K，KOLOGO J K，TCHELOUGOU D，et al. Positive association between ATP2B1 rs17249754 and essential hypertension：a case-control study in Burkina Faso，West Africa［J］. BMC Cardiovasc Disord，2019，19（1）：155. DOI：10.1186/s12872-019-1136-x.

［24］LISS B，SURMEIER D J. Calcium channels and selective neuronal vulnerability in Parkinson's disease［M］//Voltage-Gated Calcium Channels. Cham：Springer International Publishing，2022：575-598. DOI：10.1007/978-3-031-08881-0_22.

［25］NG Y F，NG E，LIM E W，et al. Case-control study of hypertension and Parkinson's disease［J］. NPJ Parkinsons Dis，2021，7（1）：63. DOI：10.1038/s41531-021-00202-w.

（收稿日期：2024-12-10；修回日期：2025-02-20）
（本文编辑：毛亚敏）